

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

ALI GHALIB

De la Faculté de Médecine de Paris

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

Né à Bagdad, le 12 Octobre 1902

Le Bactériophage anti-pestueux Son isolement à Paris

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

ALI GHALIB

De la Faculté de Médecine de Paris

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

Né à Bagdad, le 12 Octobre 1902

Le Bactériophage anti-pestueux Son isolement à Paris

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique médicale.....	SEBILEAU.
Clinique otó-rhino-laryngologique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGENT.
Clinique propédeutique.....	LÉON BERNARD.
Clinique de la Tuberculose.....	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie	JOYEUX.
Pathologie médicale	LAROCHE GUY.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER FERNAND.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHTET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SEZARY.
Pathologie médicale.....	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

Pharmacologie	MM. BUSQUET.
Obstétrique	} GUENIOT. LEQUEUX.
Parasitologie	
Physique	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	ZIMMERN.
	RETTNER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM. ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique médicale.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale.....	LERI.
Clinique chirurgicale.....	AUVRAY.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique chirurgicale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MM. MAUCLAIRE, pro- fesseur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*humble témoignage de ma
grande affection filiale et de
ma reconnaissance.*

A MES SŒURS

sentiments affectueux.

A MON ONCLE

A MA FEMME

bien-aimée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
WILLIAM-THEODORE VAN DYCK

de l'Université américaine de Beyrouth

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'INSTITUT
DE MEDECINE COLONIALE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. HAUDUROY

*en témoignage de ma grati-
tude.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

*Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris,*

*Professeur à l'Institut de Médecine coloniale de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur*

Cher et vénéré Maître,

Vous avez fait tout le possible pour m'aider à parfaire ce petit travail. L'esprit scientifique et la bonté qui vous caractérisent ont été pour moi les meilleurs des encouragements.

Vous avez bien voulu me faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Permettez-moi, à cette occasion, de vous présenter ma plus vive reconnaissance jointe à mes plus profonds respects.

INTRODUCTION

En 1917, D'Herelle, en annonçant au monde sa célèbre et retentissante découverte du Bactériophage, a non seulement révolutionné la Bactériologie et l'Immunologie, mais a aussi doté la science médicale d'une arme nouvelle de prophylaxie et de thérapeutique. Son livre et ses expériences savantes sont d'un intérêt classique pour ceux qui s'occupent de l'Ultra-Bactériologie en général et du Bactériophage en particulier.

C'est lors de nos études à l'Institut de Médecine coloniale, dans les laboratoires de notre Maître, M. le Professeur Tanon, que la question du Bactériophage anti-pestueux nous a particulièrement intéressé.

En effet, personne ne doute aujourd'hui des dangers immédiats qui menacent constamment les pays à foyers pestueux primaires, secondaires ou tertiaires, ni des dangers médiats qui encourent aux pays limitrophes, chaque fois qu'une épidémie de peste fait sa lugubre apparition.

Grâce à nos commensaux les rats, la peste, plus encore que n'importe quelle autre des maladies pestilentiellles, pour se propager, elle emprunte les voies

de transport et de migration de peuples les plus variées que le progrès de la civilisation met involontairement à sa disposition. Autrefois, dit-on, la peste voyageait aux pas rythmés des chameaux en suivant les routes des caravanes; aujourd'hui, elle voyage partout aux frais de l'Humanité en utilisant nos plus rapides paquebots et locomotives. Donc, le virus de la peste possède un pouvoir de propagation et de contamination qui est fonction du progrès réalisé dans le domaine électro-mécanique des moyens de locomotion. C'est ce caractère distinctif de la peste, joint à sa haute gravité, qui fait d'elle un fléau à juste titre redoutable!

VERS UNE NOUVELLE ORIENTATION DANS LA LUTTE
ANTI-PESTEUSE.

Dans notre lutte contre la peste, nous devons choisir un des procédés suivants :

Se débarrasser complètement des rongeurs et surtout des rats, réservoirs de virus qui vivent en contact avec nous sur terre comme sur mer. Supprimer le trait d'union qu'est la puce, ou bien trouver un remède capable d'anéantir la gravité de la peste chez l'homme. C'est ce dilemme que nous allons discuter.

Pour le premier procédé : les moyens de lutte contre les rats ne sont pas sortis du domaine de l'incomplet, puisque nous voyons encore ces rongeurs continuer à semer la peste un peu partout et à causer de grands dégâts matériels aux industries agricoles de tous les pays. Les méthodes préconisées sont multiples — ce qui prouve déjà leur insuffisance. Ces moyens sont : médicamenteux, biologiques, gazeux, tous enregistrent un succès partiel, sauf la dératisation des milieux clos — la sulfuration (Clayton ou Marot) et encore faut-il la répéter au moins une fois tous les six mois... Cet échec est d'une part dû à l'intelligence et à la ruse dont ces rongeurs domestiques font preuve pour se dérober auxdits moyens les plus habilement employés. D'autre part, ils sont tellement prolifiques : une paire de rats peut donner naissance

à huit cent quatre-vingt petits par an (1), qu'une réduction suffisante est pratiquement irréalisable.

Avides de liberté, rusés, voraces, prolifiques, voyageurs, nageurs, grimpeurs, sauteurs, les rats ont fini par envahir les cinq continents. Ces commensaux indésirables s'attaquent à tout et n'épargnent rien ! Ils possèdent le sens du *struggle for life* à un degré d'acuité tel que l'homme qui se flatte d'avoir asservi des forces naturelles colossales recule devant ces êtres plus petits que lui pour se retirer à l'intérieur de sa demeure rat-proof, dernier rempart, en quelque sorte indice de sa **défaite!!!**

Comment faire ? Supprimer l'intermédiaire dangereux qu'est la puce est une chose qui n'a jamais été tenté et du reste pratiquement impossible.

En étudiant le Bactériophage anti-pestueux, une idée semble séduire l'esprit, — c'est celle d'immuniser les rats, réservoirs de virus, et d'éviter ainsi la contamination secondaire humaine. Eh bien, nous ne partageons pas cette manière de voir et voici pourquoi.

En effet, nous savons depuis les expériences du docteur A. Compton que l'injection hypodermique du Bactériophage anti-pestueux, peut vacciner le rat contre une dose mortelle (ultérieure) de coccobacilles de Yersin-Kitasato.

Mais si les rats étaient immunisés contre la peste, nous nous trouverions devant un grand danger : celui d'abandonner les procédés de destruction et par con-

(1) Docteur Galtier-Boissière, *Larousse médical*, 1924.

séquent de laisser les rats augmenter de nombre sans mesure, si bien qu'on verrait de véritables armées murines envahir logis, potagers, champs, jardins, fermes, volaillers, etc. Ses conséquences pécuniaires seraient grandes : la peste serait remplacée par une raréfaction de tous les vivres, là où les rats pulluleraient. Peut-être, objectera-t-on : on combattrait plus tard le nombre grandissant des rats... Mais, augmenter le mal pour le combattre plus tard, aux risques d'être accablés, n'est pas un bon procédé.

Depuis longtemps, on a parlé de bacilles de Danysz dans la lutte contre les rats et les rongeurs, réservoirs du virus pesteux. Mais, on s'est aperçu par la suite que son pouvoir destructeur et sa pénétration étaient limités, et qu'on devait constamment l'aguerrir par passages sur souris pour obtenir quelques résultats satisfaisants. De plus, son pouvoir pathogène pour les rongeurs ainsi que sa diffusibilité sont loin d'égaliser ceux du bacille de Yersin (1). C'est pour cette raison que nous préconisons la méthode suivante, à la seule et toute importante condition d'avoir à sa disposition, au préalable, un Bactériophage anti-pesteux *très actif* pour l'utiliser préventivement et curativement au besoin.

Pour une grande ville, on commence par capturer un certain nombre de rats — de cent à deux cents environ — on les inocule avec une souche virulente de Yersin, on les lâche ensuite dans les égouts ou dans

(1) W. J. Simpson, *A treatise on Plague*, page 370.

les quartiers les plus fréquentés des rats. Ces rats inoculés de la sorte et mis en liberté, vont contaminer des milliers d'autres qui disparaîtront à leur tour en masse.

Les galeries souterraines creusées par ces rongeurs ainsi que les endroits les plus profonds qu'ils habitent, ne joueront plus le rôle de barrières infranchissables devant une telle méthode de destruction. De cette façon, on aurait atteint les rats au sein même de leurs quartiers généraux les plus ingénieusement abrités.

Mais si une épidémie de peste éclate à la suite de cette épizootie provoquée, notre bactériophage très actif possède la supériorité à la fois vaccinnante et curative sur les autres moyens thérapeutiques. Nous n'avons plus qu'à nous servir de cette arme nouvelle qu'est le bactériophage spécifique antipesteux (1).

Il est entendu qu'en dehors de cette destruction, les moyens de protection des locaux par la stérilisation, ou le rat-proofing, restent recommandables.

Outre la question de lutte contre les rongeurs, nous avons cru devoir attirer l'attention de ceux qui s'intéressent à la prophylaxie antipesteuse sur le fait que les chameaux peuvent contracter spontanément la peste. C'est en 1917, dans la steppe des Kirghiz, que ce fait a été démontré bactériologiquement. Plus tard, en 1919, le professeur Nikanoroff a confirmé expéri-

(1) Voir les chapitres de « Thérapeutiques antipesteuses classiques et modernes » dans cette même thèse.

mentalement la sensibilité des chameaux à l'infection pesteuse « dans un milieu presque naturel » (1).

Avant de terminer ce chapitre des moyens de lutte contre les rats, les rongeurs sauvages et les animaux qui peuvent devenir réservoirs de virus, nous répondons à la tendance actuelle que de réserver quelques paragraphes sur l'homme porteur de germes sains.

C'est en lisant l'intéressante note du professeur Nikanoroff, directeur de l'Institut de microbiologie et de l'épidémiologie du Sud-Est de l'U.R.S.S., que nous avons pris contact avec cette question pour la première fois. Voici les arguments cités par lui (2) :

« ... La peste semble être essentiellement une maladie de rongeurs, l'homme ne la contractant qu'accidentellement... »

« ... A cette vérité fondamentale, généralement acceptée, les observateurs modernes apportent une série de corrections, dont la principale est celle qui assure à côté des rongeurs une place à l'homme, que l'on peut considérer comme un porteur et un conservateur du virus pesteux... La septicémie pesteuse (il voulait dire décelée par l'hémoculture et non par la vue de *B. pestis* sur de simples frottis sanguins comme on peut bien se méprendre en lisant la phrase — Dujardin-Beaumetz) était considérée comme un symptôme qui précède l'agonie. Les travaux de Cazeneuve, Joltrain, Teissier, Tanon, Gastinel et Reilly, Ohoto, Gronzaga et autres ont renversé cette opinion. »

(1) Office international d'hygiène publique. Résultats de l'enquête du Comité permanent, 1924-1927, page 112.

(2) *Id.*, page 113.

« Il est clair maintenant que la septicémie est un phénomène essentiel de l'affection pesteuse et ne dépend pas de la gravité de l'infection. S'il en est ainsi, continue-t-il, on peut admettre *a priori* l'existence de porteurs de germes et cette supposition n'est pas surprenante... Il n'existe donc plus de différence entre la peste et d'autres infections, pour lesquelles l'existence de porteurs de germes sains est reconnue et prouvée. Il est évident que la peste ne présente pas à cet égard une exception. »

Le professeur Nikanoroff raconte une histoire typique suivie par lui à ce sujet. C'est celle d'un jeune Kirghiz, âgé de 25 ans, qui sema la peste dans trois familles habitant des localités éloignées les unes des autres. Chaque fois qu'il arrivait à rendre visite à un parent dans l'une de ces familles, des cas de peste se déclaraient. Et chaque fois, lui, ses vêtements, ainsi que les autres et leurs vêtements ont été stérilisés, de sorte qu'à la fin, il fut considéré comme porteur de germes virulents. En effet, le suc des ganglions axillaires et inguinaux, après ponction, a donné une culture positive ainsi que l'inoculation au cobaye qui a succombé.

Relativement à ce sujet, le docteur G. Bouffard (1) apporte une contribution non moins intéressante. Il s'exprime de la façon suivante :

« A la dernière séance de la Société, prenant part à la discussion sur l'étiologie de la peste, j'exprimais

(1) Au sujet de l'étiologie de la peste. Docteur Bouffard, *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, séance du 11 juin 1930, p. 563.

l'opinion, basée sur l'étude, pendant deux ans, d'une épidémie de peste, sévissant à Tananarive et sur les hauts plateaux de Madagascar, que l'homme pouvait transporter le virus à longue distance et y créer une bouffée épidémique interhumaine au cours de laquelle le rat était susceptible de s'infecter et de transformer l'épidémie en endémie de longue durée. »

Et il continue ainsi :

« La formule rat-homme, homme-rat, avec la puce comme trait d'union, est admise par beaucoup d'épidémiologistes. Elle n'est pas constante, mais elle peut exister. La première partie rat-homme peut s'établir à des centaines de kilomètres de la seconde, homme-rat, par suite de la durée d'incubation de l'affection et de la rapidité des transports modernes. »

Tout cela peut exister, mais rarement, comme on le voit. Quant à nous, nous ne faisons qu'être d'accord avec l'opinion du docteur Fonquernie (de Tananarive) (1), que « la dératisation et la désinsectisation restent, quant à présent, la base fondamentale de la prophylaxie antipesteuse.

Toutefois, le porteur de germes homme, une fois identifié, sa stérilisation par une souche de bactériophages très actifs et récemment isolés doit être le souci du médecin hygiéniste.

(1) Fonquernie, « Considérations sur l'épidémiologie de la peste », page 899. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, séance du 12 novembre 1930.

THERAPEUTIQUES ANTIPESTEUSES

CLASSIQUES

Avant d'Hérèlle, on n'avait à sa disposition que deux agents thérapeutiques :

1° Le vaccin pour prévenir la maladie.

2° Le sérum pour la guérir.

3° L'emploi simultané de sérum et de vaccin en cas d'épidémie sévissante.

I. — LA VACCINATION. MÉTHODE CLASSIQUE.

A. — *Le vaccin d'Haffkine*

Ce « plague prophylactic » fut préparé par Haffkine pour la première fois en 1896 sur les mêmes principes que son « Choléra prophylactic » antérieurement préparé (1).

Depuis, ce vaccin a rendu des services appréciables, puisque son inoculation empêche sensiblement l'écllosion d'incidents pesteux chez les inoculés. Mais la protection contre l'attaque de la peste n'est pas absolue (2). Une jeune servante chez ma tante, à Bagdad,

(1) *A treatise on Plague*, 1905, pages 402-409, par W. J. Simpson.

(2) *Id.*

ayant été inoculée avec ce « Prophylactic », mourut six jours après au milieu de symptômes dramatiques effrayants. Dès le premier jour de son inoculation, elle fut prise de malaises qui s'aggravèrent les jours suivants : soif ardente, langue rôtie, fièvre élevée, ne pouvant rester sur son lit, elle se roulait par terre. Tel était le tableau de l'intoxication grave qui a causé de l'angoisse à toute la maison. Était-elle en puissance d'incubation au moment où elle a reçu le « plague prophylactic », ou bien s'était-elle contaminée pendant la phase négative du vaccin ? Nous ne saurions répondre.

Cependant, il semble peu douteux (W. J. Simpson) que dans un nombre d'observations soigneusement recueillies, la mortalité parmi les inoculés est moins de 25 %. Cette proportion paraît être moins que la moitié du nombre des cas mortels chez les non-inoculés.

Néanmoins, le vaccin d'Haffkine compte de nombreux inconvénients, à savoir :

Malaises généraux assez marqués, maux de tête, inappétence, fièvre élevée (39°-40°), douleur locale qui immobilise le membre, réactions ganglionnaires. Quelquefois, on est obligé de s'aliter pendant les premières vingt-quatre heures ; les sujets affaiblis gardent le lit pendant quarante-huit heures. Tous ces symptômes régressent et l'état général commence à s'améliorer, sauf la douleur locale qui peut rester jusqu'à une semaine, le gonflement de l'endroit de vaccination jusqu'à deux (W. J. Simpson, nous-même avons reçu

une dose de vaccin au bras droit, au cours d'une épidémie à Bagdad, l'œdème n'a disparu qu'au bout de dix jours).

Les pusillanimes et les nerveux voyant ces malaises assez marqués chez les inoculés, se déroberont forcément à ce mode de vaccination.

Chez les paludéens, affaiblis, chez les convalescents de maladies infectieuses dont le myocarde n'est pas en état de recevoir un tel choc, de même que chez les vieillards, chez les enfants au-dessous de cinq ans, chez les hépatiques et les albuminuriques, chez les cardiaques et chez les cachectiques, son emploi est très délicat sans précautions préalables.

En somme, les trois inconvénients les plus graves sont représentés par sa forte réaction, son pouvoir protecteur n'est pas absolu, et ce pouvoir immunisant relatif ne s'établit que sept jours après la vaccination, période durant laquelle le sujet vacciné présente une sensibilité plus grande vis-à-vis de l'infection pesteuse, qu'un autre non vacciné.

II. — LA SÉROTHÉRAPIE. MÉTHODE CLASSIQUE.

A. — *Le sérum antipesteux* fut préparé pour la première fois par plusieurs auteurs, nous n'en citons que quelques-uns comme Yersin, Kitasato, Roux, Calmette, Borrel, etc... Le sérum antipesteux est antitoxique et antimicrobien à la fois. Son mode de préparation est le même que celui employé par Behring pour l'obtention de sérum antidiphthérique (W. J. Simpson et A. Le Dantec).

Un grand établissement, tel que l'Institut Pasteur ou autre, est nécessaire pour sa préparation. Cette préparation n'est pas aisée, puisqu'il « faut à peu près un an de traitement pour rendre le sérum de cheval très actif » (Le Dantec). Pour satisfaire à l'emploi des doses massives actuellement en faveur, songez aux équipes qu'il faut et au coût de leur entretien... Tout cela est légitime si d'autres moyens plus efficaces de traitement n'existent pas. Mais, avec l'arrivée du Bactériophage spécifique, l'usage de la sérothérapie antipesteuse, croyons-nous, sera bientôt limité.

Le sérum antipesteux doit sa vogue aux succès relatifs qu'il a remporté sur les antiques moyens de thérapeutiques, tels que : saignées, applications de sangsues, onctions huileuses, bains froids, purgations, administration de désinfectants intérieurs : calomel, des stimulants : camphre, éther, café, strychnine, ammoniaque, etc., etc.

Son usage se généralisa surtout après les premiers essais de Yersin en Chine, qui a enregistré un succès sans pareil : sur 26 cas traités par le sérum, on n'a enregistré que 7 % de cas mortels ! (W. J. Simpson)

Yersin, alors, fut invité à poursuivre ses essais à Bombay où la mortalité s'est élevée entre ses mains jusqu'à 34 %.

D'après les statistiques des Indes (A. Le Dantec), la mortalité serait de 49 % des sujets traités par le sérum antipesteux.

A La Réunion, Vassal (cité par Le Dantec) enre-

gistre une mortalité de 38,8 % des cas traités par le sérum, contre 80,3 % des cas non traités.

Penna, à Buenos-Aires, a établi une statistique montrant une mortalité de 14,2 % des cas traités par le sérum en injections intra-veineuses.

Le docteur A. Campton nous renseigne d'après une circulaire récemment publiée par l'Institut de Sérothérapie de Berne que l'emploi de sérum antipesteux sauve au moins 10 % de vies humaines. « Mais qu'est-ce que 10 %, se demande-t-il, assurément peu... » et il continue en nous donnant ses impressions :

« De l'ensemble des expériences actuelles il résulte que, tout en étant de valeur indiscutable dans la maladie expérimentale, il n'a pas donné de résultats satisfaisants dans le traitement de la peste chez l'homme » (1).

La variabilité dans les résultats des auteurs ci-haut cités s'explique :

1° Par l'administration précoce ou tardive du sérum :

Les pestiférés inoculés le premier jour donnent une mortalité de 12 %; le deuxième jour une mortalité de 35 %; le troisième jour, 50 %; le quatrième jour 66 %. (D'après les essais de Yersin à Bombay en 1897.)

Et de nos jours, les conclusions du docteur A. Campton, à la suite de ses études expérimentales, sont encore moins favorables quand il dit :

(1) Docteur A. Campton, *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1930, page 754 : Etudes sur l'immunité dans la peste expérimentale.

« Le sérum en question semble exercer un certain degré de protection quand il est injecté pendant la semaine précédant l'infection (et comme on ne peut jamais déterminer la semaine qui précède l'infection...!) quoique l'effet favorable est loin de 100 % ».

Pratiquement, comme on le sait, les cas humains ne sont pas traités au début de l'infection, mais toujours plus tard. Alors, les pourcentages élevés d'insuccès constatés nous semblent pour une part explicables.

2° Par la quantité injectée.

L'aphorisme « frapper vite et fort » est ici plus vrai que n'importe où ailleurs... Et la contribution de Compton à ce sujet nous paraît des plus utile :

« La guérison peut survenir quand le sérum est donné par doses énormes, correspondant à un litre et plus pour un homme 16 ou 24 heures après l'infection.

« Il est donc évident que la sérothérapie se fonde sur l'expérimentation animale, mais cette base n'est guère solide, vu la difficulté d'obtenir et de manier des doses aussi considérables pour chaque malade, et le coût d'un tel traitement. Il n'est pas étonnant dans ces conditions que la sérothérapie de la peste ait été considérée par beaucoup d'observateurs comme inefficace, car il est bien probable que la plupart n'ont pu injecter des quantités aussi élevées de sérum ».

3° Par la voie d'administration :

La voie intra-veineuse serait plus efficace que les autres voies d'introduction.

Mais voyons dans quels termes nous parle Compton, à la suite de ses expériences sur l'animal :

« L'immum-sérum injecté immédiatement par voie sous-cutanée est incapable de combattre l'infection; mais injecté immédiatement, par voie veineuse, il semble exercer un effet en prolongeant le temps de survie ».

Cependant il ne nous parle pas de guérison.

Il ressort de ce que nous venons de voir que l'emploi du sérum antipesteux est de tout ce qu'il y a de plus précaire.

De plus il provoque chez certains sujets sensibles des accidents anaphylactiques fort sérieux. Chez d'autres, il déclenche des réactions sériques tardives graves, d'autant plus que les pestiférés sont des malades fragiles.

Son emploi tardif est aléatoire pour ne pas dire sans effet.

« Chez les malades profondément infectés à l'arrivée, à démarche ébrieuse, à langue rôtie, le sérum s'est montré sans grande activité, surtout pendant la période d'acmé de l'épidémie » (L. Couvy et Popoff) (1).

En résumé, la fabrication de sérum antipesteux est difficile et coûteuse. Son maniement est délicat. Son emploi dans les cas avancés et graves est inefficace.

Néanmoins, l'emploi de sérum antipesteux à hautes

(1) Essais de traitement de la peste par le Bactériophage. *Bulletins de la Société de Pathologie exotique*, 11 juin 1930, page 618.

doses reste justifié là où on ne peut pas avoir un pestiphage très actif à sa portée.

3° L'emploi simultané de sérum et de vaccin en cas d'épidémie sévissante trouve ses indications quand on n'a pas à sa disposition une souche très active de pestiphage ou quand on n'a pas l'habitude de le manier.

THERAPEUTIQUES ANTIPESTEUSES MODERNES

A. — LE VACCIN BACTÉRIOPHAGE

Quant à l'emploi du bactériophage antipesteux au point de vue prophylactique, la question est tout autre :

Tout d'abord, la valeur prophylactique du Bactériophage antipesteux ainsi que sa supériorité sur le vaccin d'Haffkine sont démontrées expérimentalement sur des souris adultes, par le docteur A. Compton, directeur du Laboratoire d'hygiène publique à Alexandrie (Egypte).

C'est de la façon suivante que l'auteur s'exprime à ce sujet dans les Annales de l'Institut Pasteur de décembre 1930, dans les conclusions données à la fin de son article, page 754 :

« ... Cependant, continue-t-il, l'injection du Bactériophage spécifique avant l'infection est prophylactique; on obtient une meilleure prophylaxie avec deux inoculations sous-cutanées qu'avec une seule, et meilleure encore avec trois inoculations. Le Bactériophage traité par le formol pour le rendre inactif au point de vue corpusculaire, donne d'aussi bons résultats en prophylaxie.

« Une proportion limitée des animaux en voie d'immunisation par le Bactériophage montre une hypersensibilité frappante à l'infection d'autant plus marquée que le nombre d'inoculations est plus faible. Avec trois injections prophylactiques au lieu de deux, on voit cette sensibilisation disparaître... »

A. Compton reprend le sujet de la prophylaxie et dit :

« La vaccination par injection de bactériophage se présente dans ces circonstances, comme étant moins sensibilisante et l'immunité comme étant plus solide que celle réalisée par la vaccination d'Haffkine. Cette immunité n'est pas protobiologique, elle est essentiellement de nature antibactérienne et antitoxique ».

Nous n'avons pas trouvé de plus éloquent moyen pour placer le Bactériophage antipesteux à sa réelle hauteur que de citer in-extenso les passages du docteur A. Compton à qui revient le mérite d'avoir inauguré ce nouvel agent dans le domaine de prophylaxie contre la peste.

B. — LE BACTÉRIOPHAGE SPÉCIFIQUE.

NOUVEL AGENT CURATIF DE L'INFECTION PESTEUSE.

C'est à F. d'Hérelle que revient l'honneur d'avoir traité avec le Bactériophage antipesteux pour la première fois, en 1925, quatre cas de peste débarqués à Alexandrie avec cent pour cent de succès (1). Pareil

(1) *La Presse Médicale*, 1925, n° 84.

succès, avec les autres moyens de thérapeutiques anti-pestieuses n'a jamais été enregistré. Les souches de bactériophages utilisées dans ces quatre cas provenaient des races antérieures isolées par lui en 1920, à Bac-Lieu, en Indochine, après une épidémie pesteuse. Ces souches de peste-bacilliphages donnaient de parfaites lyses après 24 heures de séjour à l'étuve à 37° C. Chacun des quatre malades a reçu dans son bubon un cmc. ou deux à 24 heures d'intervalles, de filtrat de culture de Yersin lysée dans un milieu liquide et légèrement alcalin (PH=7,6). Il est à remarquer que l'infection pesteuse, dans chacun de ces cas, a été bactériologiquement confirmée et conséquemment chacun fut traité par le pestiphage à l'exclusion de toute autre méthode de traitement antipesteux. Quel fut l'étonnement de d'Hérelle quand il a vu ses malades reprendre leurs occupations 24 à 48 heures après le traitement bactériophagique!

Devant des résultats aussi magnifiques, on n'a qu'à s'incliner devant l'efficacité et la supériorité du Bactériophage.

Peut-être, objectera-t-on, quatre essais ne sont pas assez pour juger de l'efficacité d'un nouvel agent thérapeutique. Oui, mais n'empêche que ces quatre essais de d'Hérelle nous ont ouvert un chapitre merveilleux sur lequel la génération présente doit fonder ses meilleurs espoirs dans la lutte contre la peste.

D'ailleurs, nous sommes rapporteur de quelques observations publiées à ce sujet pour montrer que la

question est à ses débuts et combien est-elle pleine de promesses.

A. Compton (1) nous raconte d'après les rapports des Indes : « Il semble que chez les buboniques traités par le Bactériophage, à part d'améliorations passagères, on n'escomptait que des insuccès ».

Devant lesdits échecs, la réponse était que le Bactériophage utilisé n'était pas doué d'activité suffisante. En effet, nous demandons à l'auteur de ces essais aux Indes de bien vouloir répondre aux questions suivantes :

1° Depuis combien de temps son bactériophage était-il isolé?

2° Dans combien de temps lysait-il?

3° Après le test de lyse, le milieu contenant en suspension B pestis+phage, livré à lui-même et sans filtration, donnait-il des cultures secondaires? Dans combien de temps?

Car les « améliorations passagères » citées dans les rapports des Indes, nous semblent être l'apanage d'un bactériophage insuffisamment actif ou ayant perdu une grande partie de son activité par le temps ou par d'autres facteurs... Un tel phénomène nous est familier *in vitro*, au moment où notre Bactériophage antipesteux est arrivé au déclin de sa virulence par défaut de passages sur des souches neuves de Yersin. Mis en présence de B. pestis, il les lysait — laissé sur place ou transvasé après filtration sur d'autres cul-

(1) A. Compton, Etude sur l'immunité dans la peste expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1930, n° 6.

tures, il donnait vite de cultures secondaires=24,48 ou 72 après la lyse (1).

Pourquoi n'admettre un parallélisme entre les phénomènes lytiques *in vitro* et *in vivo*? Il est fort probable que « les améliorations passagères » constatées aux Indes correspondent au temps de lyse de notre Bactériophage qui a perdu une partie de sa virulence. Les rechutes se conforment à ce que les bacilles pesteux étant insuffisamment lysés, sont repartis pour reformer leurs colonies fortement atteintes, mais incomplètement détruites...

A ce propos, les essais malheureux de G. Girard à Madagascar sont des plus démonstratifs :

Voici quelques passages de son article paru dans le *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, séance du 12 novembre 1930, page 936 :

« L'expérience était alors arrêtée à Madagascar à cause d'abord de ces échecs répétés, mais surtout à la suite de la constatation que nous faisons de la disparition presque complète du pouvoir lytique du Bactériophage *in vitro*. Eliava et d'Hérelle (1) ont confirmé mon opinion de la disparition du pouvoir lytique de bactériophage. »

Et puis il continue :

« Alors qu'on s'attend à voir le malade guérir, que les signes locaux et généraux se sont amendés, une

(1) P. Hauduroy et A. Ghalib. *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, distribués le 26 avril 1929.

(1) Car ce sont eux qui lui ont fourni les souches de bactériophages dont il parle.

rechute mortelle survient brusquement. Il faut donc que des germes échappés à la lyse (2) soient restés plus ou moins longtemps (4 jours chez notre pulmonaire) dans l'organisme pour se multiplier à nouveau avec une virulence exceptionnelle. »

Ces cas du docteur Girard, qui furent soignés avec un pestiphage atténué, ne sont-ils pas superposables dans leurs évolutions comme dans leurs résultats, à ceux des Indes dont nous parlions tout à l'heure ?

Il est à noter que tous les cas traités par le docteur Girard avec le Bactériophage étaient des pneumonies pesteuses — affections généralement mortelles dans cent pour cent des cas. Néanmoins, il a relevé sur le total de ses observations deux guérisons rapides.

Son camarade, le docteur Mury de Majunga, qui traitait pendant ce temps-là deux buboniques, lui écrit qu'ils ont tiré de grands bénéfices du traitement bactériophagique. Plus tard, le docteur Mury recommence à traiter avec le sérum — son bactériophage ne lui donnait plus d'aussi beaux résultats qu'au commencement... Encore une fois, selon toute vraisemblance, nous assistons à l'atténuation du Bactériophage.

De tout ce qui précède, nous sommes en droit de déduire les corollaires suivants :

a) Le Bactériophage doit être préparé sur place par un laboratoire dûment équipé dans ce but.

b) Le Bactériophage, une fois isolé, sa virulence doit

(2) Voir les cultures secondaires, pages 21-28, *Le Bactériophage de d'Hérelle*, par le docteur P. Hauduroy.

être régulièrement vérifiée sur des souches de *B. pestis* constamment rajeunies.

c) De préférence, son emploi doit être confié aux médecins ayant l'habitude de le manier. Tout au moins, ne le délivrer aux praticiens qu'accompagné d'instructions nécessaires.

Dans ces conditions, la thérapeutique antipesteuse par le Bactériophage, donnera le maximum de succès.

Cinq ans environ après les célèbres succès de d'Hérelle, deux auteurs ont publié ensemble des observations fort intéressantes relatives au traitement de la peste par le Bactériophage. Je veux parler des docteurs Couvy et Popoff.

Nous donnerons ci-dessous des passages recueillis par nous des rapports détaillés publiés successivement dans le *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, séance du 11 juin 1930, page 618, et de la séance du 12 novembre 1930, page 943, de la même Revue.

L. Couvy, en collaboration avec Popoff, ont isolé des selles de malades récemment guéris de la peste, un bactériophage très virulent in vitro pour le coccobacille de Yersin. Leur souche de Bactériophage la plus active lyse en 15 à 30 minutes une émulsion de Yersin en eau peptonée. Ce pouvoir lytique s'exerce également dans l'eau physiologique (à 9 p. 1.000) à condition qu'elle soit légèrement alcalinisée.

Remarquons en passant que le Bactériophage Couvy-Popoff a marqué dans l'histoire de la bactériophagie un record jamais atteint jusqu'à ce jour! C'est sans doute un pestiphage idéal. Il n'est donc pas

étonnant de voir leurs résultats couronnés de succès.

Voici quelques impressions de ces auteurs :

« Le Bactériophage était utilisé par injection, soit dans le bubon, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit en inoculation intra-veineuse ».

« Cette méthode a été réservée aux cas d'une extrême gravité : soit chez des moribonds après échec d'un traitement par le sérum, soit d'emblée, seul ou associé au sérum chez des malades dont l'état paraissait désespéré. »

« Sur 21 malades, tous très graves, nous enregistrons 15 guérisons, soit une proportion plus élevée que chez les malades de gravité moyenne, traités par le sérum. »

« Signalons parmi les guérisons : deux septicémiques (avec bacilles décelables dans le sang à l'examen direct et culture positive) et un pulmonaire primitif. »

Quelques-unes (des observations) sont tout à fait superposables à celles publiées par d'Hérelle en octobre 1925, dans la *Presse Médicale*, malgré les conditions particulièrement défavorables de notre expérimentation : traitement tardif sur des malades profondément infectés et voués, semble-t-il, à une mort prochaine. »

« L'action spécifique du bactériophage se manifeste par une chute rapide de la température; souvent la défervescence est brutale, de plusieurs degrés. Dans les cas où la défervescence ne doit pas être définitive (ou même si la terminaison doit être fatale) il est rare

que l'inoculation du bactériophage ne soit pas suivie d'une rémission très sensible, sinon très durable de la température. »

« L'état général s'améliore rapidement, l'action antitoxique est des plus nette; le délire et les hallucinations font très vite place au calme, la périadénite disparaît; les bubons se ramollissent et guérissent en quelques jours; on ne voit plus de ces suppurations interminables, si fréquentes avec les autres traitements, pas de sphacèle. »

« Il semble que les meilleurs résultats thérapeutiques soient obtenus par inoculation dans le bubon et dans la zone de périadénites, accompagnée d'une injection sous-cutanée. La voie intra-veineuse ne paraît pas, sauf peut-être dans la peste septicémique, avoir un avantage marqué sur l'inoculation sous-cutanée, et même, dans plusieurs cas où l'injection dans la veine n'avait amené que des rémissions passagères, la défervescence a été obtenue après injection sous-cutanée. »

« L'administration antérieure, ou concomitante de sérum antipesteux ne semble pas influencer l'action du bactériophage. »

Dans les observations 1, 2, 4, 5 (voir la référence pour les détails), le bactériophage s'est montré très actif à la suite d'un traitement sérique dont l'échec a été complet. »

A propos de l'application du Bactériophage in vivo, voici ce que Couvy nous apprend :

« Les résultats thérapeutiques les plus impression-

nants ont été obtenus avec des souches récemment isolées et n'ayant subi qu'un ou deux passages sur émulsion de bacilles. Dans quelques cas même, le filtrat d'origine, avant tout passage, a été utilisé, avec d'excellents résultats, sans le moindre accident. »

D'après cette dernière citation, nous nous permettons de rappeler au lecteur qu'il s'agit bien du Bactériophage et non d'antivirus de Besredka, puisque « le filtrat d'origine, avant tout passage, a été utilisé avec d'excellents résultats... »

Il est incontestable, d'après les données que nous venons de passer en revue dans ce travail d'ensemble, que le bactériophage antipesteux a prouvé une fois de plus sa supériorité réelle sur les classiques méthodes de traitement et de prophylaxie contre l'infection pesteuse. Nous avons à dessein cité *in extenso* les passages les plus importants des auteurs, afin que le lecteur se fasse une idée par lui-même de l'importance et de l'efficacité du traitement par le Bactériophage. Celui-ci, dans tous les cas, doit être très actif pour que la guérison soit assurée.

La préparation relativement rapide et facile du Bactériophage, son innocuité absolue (1), son efficacité sont des qualités qui doivent le faire préférer au sérum.

(1) D'Hérelle, lors de ses essais à Alexandrie, s'est fait injecter sous la peau du bras 1 cmc. du bactériophage sans en avoir éprouvé de malaise digne de mention.

LE BACTERIOPHAGE ANTIPESTEUX AU LABORATOIRE

Voyons maintenant ce que le Bactériophage a donné expérimentalement sur les animaux du laboratoire :

Ici, deux auteurs doivent retenir notre attention : A. Campton et W. Doorenbos (1).

A. Campton, qui nous a démontré le pouvoir prophylactique du Bactériophage antipesteux chez les souris, n'a pu obtenir de succès de guérison chez ces derniers. Dans ses conclusions, il resta fidèle au traitement sérique à très hautes doses.

D'autre part, W. Doorenbos expérimente sur deux espèces de rats : le *rattus norvegicus* et le *rattus rattus*. La souche de *B. pestis* tuait le rat blanc en 3 jours à la dose de 0,0001 d'anse. Son pestiphage lysait une émulsion de Yersin en 6 heures.

Ceci étant dit, voici deux catégories les plus typiques de ses expériences :

(1) Docteur W. Doorenbos, directeur du Service bactériologique au conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Egypte, à Alexandrie, a fait imprimé un pamphlet, 1929, intitulé *Etudes sur la Peste*.

I. CATÉGORIE : A) R. NORVEGICUS.

1° *B. pesteux seul*. Nombre d'animaux inoculés : 22.
Proportion des résistants : 9 %.

2° *B. pesteux + pestiphage*. Nombre d'animaux inoculés : 22. Proportion des résistants : 81 %.

B) R. RATTUS.

1° *B. pesteux seul*. Nombre d'animaux inoculés : 21.
Proportion des résistants : 9 %.

2° *B. pesteux + pestiphage*. Nombre d'animaux inoculés : 22. Proportion des résistants : 46 %.

« Il en résulte donc que l'association de *B. pesteux* avec le Bactériophage est favorable au rat, car les rats infectés avec un tel virus contractent une légère peste qui aboutit à la guérison dans la proportion de 81 % chez les *R. Norvegicus* et 46 % chez les *R. Rattus*.

« Le seul symptôme clinique qu'on remarque chez les animaux est un petit ulcère au point d'inoculation. »

II. CATÉGORIE :

1° *B. pesteux seul*. Nombre d'animaux inoculés : 19.
Proportion des résistants : 58 %.

2° *B. pesteux + pestiphage*. Nombre d'animaux inoculés : 19. Proportion des résistants : 32 %.

Les expériences de catégorie I ont été effectuées en hiver; celles de catégorie II en été. Pourquoi donc les

résultats sont si contradictoires? Y a-t-il une influence saisonnière?

D. W. Doorenbos explique ces contradictions embarrassantes de la façon suivante :

« A l'autopsie (des rats morts), je trouve des hémorragies étendues au point d'inoculation, un œdème gélatineux généralisé sous la peau, et entérites intenses.

« Aussi, j'attribue ce résultat contradictoire à la présence des infections intestinales fréquentes chez le rat qui, en général, se déclarent au commencement de la saison estivale (février, mars).

« Cette conclusion est d'autant plus importante, que ces diarrhées affectent aussi l'homme à cette époque.

« De l'intestin grêle des rats morts, j'ai pu isoler le *B. Proteus indologène* et non indologène.

« Le sérum sanguin des trois rats restés vivants agglutinait la souche non indologène (1:1600).

« La vaccination de ces rats avec le lysat du *B. pestueux* a activé chez eux une entérite latente.

« Il n'est pas moins vrai, en ce que nous savons déjà, que la vaccination en général est dangereuse en cas d'entérite.

« Etant donné que l'injection du phage seul (lysate de *B. pestueux*) peut déjà activer l'entérite, le résultat contraire obtenu dans l'expérience ci-dessus, s'explique ».

Le résultat défavorable n'est pas dû au Bactériophage. Si on s'était préoccupé de soigner l'entérite auparavant, le Bactériophage aurait peut-être marqué un succès.

QU'EST-CE QUE C'EST QUE LE BACTÉRIOPHAGE?

(Conceptions de D'Hérelle) (1)

Le *Bactériophage* est un virus, puisqu'il se comporte en « pathogène » vis-à-vis des microbes auxquels il s'est adapté. C'est un virus invisible et filtrant qui semble vivre aux dépens des jeunes et vigoureuses bactéries qu'il « lyse ». Cette lyse correspond à la destruction et à la disparition complète de l'émulsion de microbes à laquelle on ajoute quelque petite quantité quelle soit de Bactériophage. Elle est donc le résultat de la bactériophagie. Ce phénomène ne se produit qu'en milieu légèrement alcalin ($\text{PH} = 7,6$ à $\text{PH} = 7,9$) et qui doit également être exempt de toute viscosité ou de traces d'antiseptique chimique ou végétal.

Une lyse complète et qui se fait en peu de temps est la signature d'une bonne souche de Bactériophage.

Un Bactériophage, convenablement entretenu sur des souches bactériennes constamment rajeunies, est transmissible en séries indéfinies.

Le Bactériophage est spécifique, c'est-à-dire il ne lyse que l'espèce bactérienne à laquelle il s'est adapté. Cependant, D'Hérelle nous apprend que le Bactériophage n'est pas spécifique d'une façon obstinée, mais

(1) F. d'Hérelle, *Le Bactériophage et son comportement*.

qu'on peut arriver par adaptation, après plusieurs passages, à lui faire changer de goût.

Le Bactériophage anti-pestueux ou le Pestiphage est un Bactériophage qui lyse spécifiquement le *B. pestis*. Ce dernier semble être une espèce homogène vis-à-vis du Bactériophage (F. D'Hérelle).

Conclusions pratiques. — Le Bactériophage peut s'administrer par toutes les voies, selon l'infection à combattre.

Le Bactériophage anti-pestueux ne doit pas s'administrer par la voie buccale. Son mode d'emploi est le suivant :

1° *Peste bubonique.* — En injection dans le bubon ou sous-cutanée au voisinage du bubon.

2° *Peste pulmonaire.* — En injection dans le parenchyme pulmonaire.

3° *Peste septicémique.* — En injection intraveineuse associée à la sous-cutanée.

Dans tous les cas, il n'est pas utile de dépasser 2 cmc pour une injection, car le succès dépend de la qualité du Bactériophage et non de sa quantité.

Ne pas faire plus de trois injections successives avec le Bactériophage — quatre au maximum (Dr P. Hauduroy) de 12 à 24 heures d'intervalle entre chaque injection, sinon l'organisme de votre malade mettra en circulation des anticorps anti-bactériophages et la

partie sera désormais perdue (F. D'Hérelle, P. Hauduroy).

Une ampoule de Bactériophage, une fois ouverte, doit être immédiatement utilisée ou alors rejetée.

Avant l'usage, regardez bien les ampoules de Bactériophages à jour frisant, secouez-les, les ampoules louches ou contenant des dépôts, de quelques formes ou de quelques dimensions qu'ils soient, doivent être rejetées. Ne pas utiliser de telles ampoules sous aucun prétexte (cultures secondaires!!!)

Il est très utile, sinon indispensable pour le pronostic du traitement, que de faire un test de lyse avec le microbe du malade + le phage qu'on possède, afin de juger son pouvoir lytique. Ce test doit se faire avant l'application du traitement. Mais si on est pressé, ce test sera fait d'une façon concomitante à l'application du traitement bactériophagique.

Dans la peste, on n'a pas besoin de recourir à ce test, puisque nous venons de voir tout à l'heure la remarque de D'Hérelle, que le *B. pestis* se montre homogène vis-à-vis du Bactériophage. Donc l'application du Bactériophage anti-pesteux *in vivo*, doit être d'emblée.

ISOLEMENT DU BACTÉRIOPHAGE ANTI-PESTEUX A PARIS

Le 12 décembre 1928, nous avons eu une entrevue avec M. le Dr P. Hauduroy au sujet d'une thèse sur le Bactériophage anti-pestueux. M. le Dr P. Hauduroy qui s'intéressait également à ce sujet, a fait tout son possible pour nous aider à entreprendre ce travail. Qu'il nous soit permis de lui adresser ici, nos plus vifs remerciements.

Nous avons commencé à rechercher le Bactériophage anti-pestueux dans l'eau de la Seine prise en face du Laboratoire des Epidémies, à proximité du pont des Invalides. Ces recherches ne nous ont rien donné.

Nous avons alors porté notre attention sur l'eau d'égoûts de Paris. Nous avons capté une quantité, au bas de la rue Saint-Jacques (coin du boulevard Saint-Germain). Nous n'avons également rien trouvé.

Nous avons délaissé les eaux, vu l'insuccès de nos recherches dans cette voie, pour nous adresser alors aux rats d'égoûts.

Grâce à l'amabilité de M. le Dr Neveu, onze rats capturés dans les localités suivantes, nous ont été livrés au laboratoire de Médecine coloniale — section de Bactériologie de M. le professeur Tanon :

1^r groupe . — 3 rats capturés à côté du n° 10 du passage Touzet, à St-Ouen.

2^e groupe. — 5 rats capturés au voisinage du n° 35 de l'avenue Michelet, à St-Ouen.

3^e groupe. — 3 rats capturés à proximité du n° 8 de la rue des Cités, à Aubervilliers.

Nous avons commencé nos recherches dans les différents organes de chaque groupe à part, ainsi que dans les crottes. La technique utilisée dans nos recherches est celle de M. le Dr P. Hauduroy, qui ne diffère pas beaucoup de la technique classique de D'Hérelle.

Quelle fût notre grande joie quand nous nous trouvâmes en présence du premier Bactériophage anti-pesteux parisien ! Nous avons alors informé M. le Dr P. Hauduroy qui contrôla nos expériences et confirma notre constatation de la présence du premier pestiphage parisien dans nos filtrats d'origine (1).

Voici un peu de détails sur les expériences de groupe 1 et 2, ci-dessus mentionnés ; les expériences du groupe 3 ont donné des résultats négatifs.

(1) P. Hauduroy et A. Ghalib, *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, distribués le 26 avril 1929.

Résumé des expériences sur B. pestis

	<i>Groupe 1</i>	<i>Groupe 2</i>
1) crottes	= (++).....	(++++)
2) intestins	= (++++)	(++++)
3) foies	= (—).....	(—)
4) rates	= (—).....	(—)
5) reins	= (—).....	(++++)
6) cœurs et poumons	= (—).....	(—)
7) testicules	= (+++).....	(—)
8) utérus gravides...	= (O).....	(—)

Légende. — (O) Absence de matériel (d'organes) pour l'expérience.

(—) Négativité du résultat (absence du pestiphage).

(+) Positivité du résultat (présence du pestiphage).

Et enfin, le nombre de choix indiquent la force lytique (mesurée en unités de temps « ici, heures ») du pestiphage trouvé.

Comme on le voit, nous avons isolé quelques souches de Bactériophages anti-pesteux, les unes plus actives que les autres. Mais après quelques passages sur B. pestis, la souche la plus active, lysait dans l'espace de 10 à 12 heures.

Un tube de lysat, mis à côté, resta limpide et stérile pendant trois mois et demi.

Plus tard, nous avons laissé, sans passages, pendant deux à trois mois environ, notre pestiphage dans des tubes de lysats et sans filtration préalable.

Nous assistâmes alors au fait suivant : notre pestiphage lysait quand même, mais il donnait vite naissance à des cultures secondaires (1) d'où il nous a été presque impossible de l'extraire, par les procédés actuels de filtration, de ces formes filtrantes de bacilles de Yersin. D'où la conclusion qu'il ne faut jamais laissé un bactériophage sans passages successifs pendant un temps assez prolongé dans les lysats et sans le filtrer après chaque lysé.

La présence du Bactériophage anti-pestueux chez les rats de St-Ouen, prouve qu'ils ont échappé à l'attaque meurtrière de la peste, à la suite d'une épizootie. Que la population murine de St-Ouen est contaminée et sert de réservoir à virus qui menace constamment les habitants de cette région.

Ces faits sont d'autant plus intéressants qu'à Saint-Ouen (rue de la Chapelle), pas plus tard que l'année dernière (le 16 juillet 1930), le Bureau d'Hygiène pari-

(1) Voir le chapitre de « Thérapeutiques antipesteuses modernes », dans cette thèse.

sien a enregistré un cas de peste bubonique, forme septicémique, bactériologiquement confirmé aussi bien par l'examen direct du sang qu'à son ensemencement. Le malade, qui fut soigné dans le service de M. le D^r Troisier, à l'hôpital Bichat, mourut dans les 24 heures.

CONCLUSIONS

1° L'emploi du Bactériophage anti-pestueux (à condition qu'il soit très actif), doit être généralisé dans la lutte contre la peste. Son efficacité jointe à son innocuité, en font, actuellement, la meilleure arme contre ladite maladie.

2° Les pays à foyers pestueux *doivent établir d'urgence* et selon la distribution de l'endémicité, des laboratoires pour la fabrication et le contrôle du Bactériophage.

3° On doit rechercher d'une façon systématique le Bactériophage dans l'intestin des rats capturés, parallèlement à la recherche de l'index endémique de ces rongeurs. La présence du Bactériophage chez les rats, est l'*indice de résistance* de ceux qui ont échappé à la mort. Quand l'index endémique s'élève et l'indice de résistance s'abaisse, ou quand ils marchent de paire, en une proportion rapprochée, on doit craindre, croyons-nous, l'éclosion d'une épidémie.

4° Dans certains cas, où le Bactériophage se trouve dans l'intestin et pas dans le sang, l'animal peut héberger le B. pestis dans la rate et être le réservoir du virus.

Vu le président de la thèse :

L. TANON.

Vu le doyen :

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

AKRAWI (F.). — Etude de la Peste en Mésopotamie, thèse de Paris 1928.

BERNARD (Léon). — Cours d'Hygiène, 1927.

BOUFFARD. — *Bulletins de la Société de Pathologie Exotique*, séance du 11 juin 1930.

BURNET. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1926.

COMPTON (Arthur). — *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1930.

COUVY et POPOFF. — *Bulletins de la Société de Pathologie Exotique*, séance du 11 juin 1930. Et du 12 novembre 1930, de la même Revue.

D'HÉRELLE (F.). — *La Presse Médicale*, 1925, n° 84.

D'HÉRELLE (F.). — Le Bactériophage et son comportement, 1927.

DOORENBOS (W.). — Etude sur la Peste, 1929.

FONQUERNIC. — *Bulletins de la Société de Pathologie Exotique*, séance du 12 novembre 1930.

GALTIER-BOISSIÈRE. — *Larousse Médicale*, 1924.

HAUDUROY (P.). — Le Bactériophage de D'Hérelle, 1925.

HAUDUROY (P.) et GHALIB (A.). — Comptes rendus de la Société de Biologie, distribués le 26 avril 1929.

LE DANTEC (A.) — Précis de Pathologie Exotique, 1929.

Office international d'hygiène publique. — Résultats de l'enquête du Comité permanent, 1924-1927. — Les Faunes régionales des rongeurs et des puces dans leurs rapports avec la peste (Masson et Cie, éditeurs).

PATCHEDJI (H.). — L'état actuel de l'hygiène publique en Irak, thèse de Paris, 1928.

PATTON (Walter Scott). — Insects, ticks, mites and venomous animals of *Medical and Veterinary Importance*, 1929.

POLANCO. — Peste et rat-proofing, thèse de Paris, 1929.

SIMPSON (W.-J.). — A Treatise on Plague.

TANON (L.). — Précis d'Hygiène, 1929.

THOMSON. — L'épidémie de peste en Irak, en 1927. (*Office inst. Hyg. Bul.* 1927).

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	9
2. Vers une nouvelle orientation dans la lutte anti-pestreuse	11
3. Thérapeutiques anti-pestueuses classiques.....	18
A. Le vaccin d'Haffkine.	
B. Le sérum anti-pestueux.	
4. Thérapeutiques anti-pestueuses modernes.....	26
A. Le vaccin Bactériophage.	
B. Le Bactériophage spécifique. — Nouvel agent curatif de l'infection pesteuse.	
5. Le Bactériophage anti-pestueux au laboratoire.	36
6. Qu'est-ce que c'est que le Bactériophage (con- clusions pratiques).....	39
7. Isolement du Bactériophage anti-pestueux à Paris	42
8. Conclusions	47
9. Bibliographie	49

Imp. de la Faculté de Médecine., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris



